

Bethesda system에 의한 “atypical squamous cells of undetermined significance”의 평가

제일병원 병리과 및 산부인과*

김 의 정 · 홍 성 란 · 김 희 숙 · 박 종 숙 · 김 계 현* · 임 경 호* ·
심 재 욱* · 박 종 택* · 전 종 수*

=Abstract=

Evaluation of “Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance” by the Bethesda System

Yee Jeong Kim, M.D., Sung Ran Hong, M.D., Hy Sook Kim, M.D.,
Jong Sook Park, C. T., Kye Hyun Kim, M.D.*, Kyung Ho Lim, M.D.*,
Jae Uk Shim, M.D.*, Chong Taik Park, M.D.*, and Chong Soo Chun, M.D.*

Departments of Pathology and Obstetrics and Gynecology,
Cheil General Hospital*

The recently proposed Bethesda system for cervical/vaginal cytology has made a standardization related to “atypia”. In cellular changes due to inflammation or repair, the word “benign cellular change” has been suggested as a substitute for atypia. Terminology related to atypical cells may become standardized, but the cytologic criteria has not been well defined yet.

We evaluated 160 cases of atypical squamous cells of undetermined significance(ASCUS) by the Bethesda System(TBS). Among 30,428 cases screened, a cytologic diagnosis of ASCUS was made in 498 cases(1.6%) and 160 cases were histologically verified. ASCUS was diagnosed based on nuclear enlargement and nonclassical signs of condyloma.

The results are as follows:

One hundred and twenty three cases(76.9%) revealed chronic cervicitis. Thirty seven cases(23.1%) demonstrated squamous intraepithelial lesion. Among intraepithelial lesions, condyloma and mild dysplasia were 28 cases(75.7%). Moderate and severe dysplasia were 5 cases(13.5%) and 4 cases(10.8%), respectively. It is concluded that patients with ASCUS should be colposcopically examined.

Key words: Bethesda system, Atypical squamous cells of undetermined significance

서 론

을 얻고자 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1941년 Papanicolaou 등이 자궁경부암의 세포학적 검사를 도입한 이래 자궁경부암의 조기진단에 자궁경부 세포진 검사(세포진)가 매우 효과적인 방법으로 인정받아 오고 있으며¹⁾, 세포학적 검사를 이용한 자궁경부 이형성 및 암의 조기발견으로 침윤성 자궁경부암이 세계적으로 현저히 감소되고 있다. 그러나 Pap smear의 위음성율은 3-63%에 이르고, Pap smear의 진단을 위한 동일한 분류와 Pap class II의 애매모호함에 대한 개선의 필요성이 제기되어 왔다. 1976년 Melamed 등이 염증성 변화는 아니면서 이형성으로 진단하기에는 미흡한 세포변화를 편평세포 비정형성으로 발표한 후,²⁾ 비정형적 세포(atypical cytology)에 대한 진단, 해석 및 치료방침결정에 많은 논란이 있어 왔다.^{3,4)} 따라서 이의 개선을 위해 1988년 Bethesda system(TBS)이 제정되었고⁵⁾, 1991년 문제점을 보완하여 개정되었다⁶⁾.

TBS에서는 비정형적 세포(atypical cell)라는 용어의 사용을 염증성, 전암성 또는 종양성 세포변화로 진단할 수 없는, 본질을 알 수 없는 경우(undetermined significance)에만 극히 제한하여 사용하고 있으며⁷⁾, TBS를 도입한 이후 위음성율의 저하와 함께 진단자간의 일치율과 재현성이 높아지고^{8,9)}, 비정형성의 진단이 현저히 줄어들었다. 그러나 TBS가 적절하며, 효과가 있는지에 대해서 또한 ASCUS(atypical squamous cells of undetermined significance)의 진단기준에 대해서 일치된 합의를 보지는 못하고 있고, 과도한 진단과 불필요한 치료를 유발하는 문제가 있다¹⁰⁾.

따라서 저자들은 TBS에 따라 자궁경부 도말 검체를 진단 분류하여 ASCUS의 빈도를 알아보고, ASCUS로 진단된 예에 대하여 자궁경부 확대경(colposcope)조준하에서 세포술질검사 및 조직생검을 시행하여 ASCUS의 본질을 규명하고, 자궁경부 상피내 병변의 존재여부를 확인하여 치료지침의 결정과 진단기준을 확립하는데 도움

1991년 6월 1일 부터 1992년 5월 31일까지 만 1년 동안 제일병원 산부인과에서 자궁경부 세포진검사를 시행받은 30,428명의 여성을 대상으로 하였다.

도말검체는 Ayre's spatula를 이용하여 채취한 후 즉시 95% 알콜로 고정하였고 Papanicolaou 방법으로 염색한 후 세포기사가 예비 검색하고, 두 명의 세포병리의가 판독하였다. 각각의 슬라이드는 개정된 TBS에 의해 분류하였다. ASCUS의 비정상 세포는 Patten이 기술한 범주로 핵의 크기가 75~120 μm^2 으로 정상 미성숙 편평세포 핵면적의 2배 또는 정상 중간 편평세포 핵면적의 3배이며, 세포질의 변화는 없는 경우로 정하였다¹¹⁾. Schneider등이 제안한 콘딜롬의 비고전적 징후(nonclassical sign of condyloma)가 있는 경우 등도 포함시켰다¹²⁾. 또한 이형성이 의심되나 수가 너무 적은 경우도 이 범주에 포함시켰다.

ASCUS로 진단받은 498예 중 160예(32.1%)에서 자궁경부 확대경조준하의 세포술질검사와 조직생검을 시행하여 이전의 자궁경부 세포진 검사와 짝을 맞추어 재검색하였다.

결 과

환자는 30대가 전체의 39%를 차지하였으며, 20~60대의 다양한 연령 분포를 보였다(Fig. 1). 30,428명의 환자 중 29,056예(95.5%)가 정상범주 또는 양성세포변화를 보였으며 ASCUS가 498예(1.6%), AGCUS가 98예(0.8%), 저등급 편평상피내 병변이 284예(0.9%), 고등급 편평상피내 병변이 385예(1.4%), 침습성 암종이 107예(0.4%)를 보였다(Table 1).

498예(1.6%)가 ASCUS로 진단되었으며, 이는 다른 보고(1.2%~2.5%)^{1,3,14)}와도 유사하다. 이 중

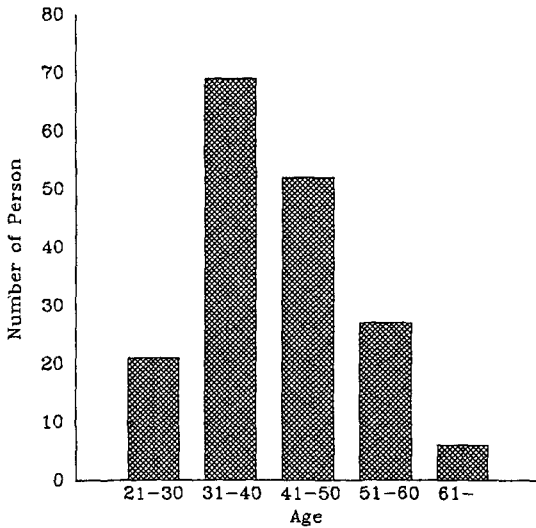


Fig. 1. Age distribution of ASCUS
ASCUS: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

Table 1. Cytologic diagnosis by the Bethesda System

Diagnosis	No.	%
Normal	29,056	95.5
ASCUS	498	1.6
AGCUS	98	0.3
Low SIL	284	0.9
High SIL	385	1.4
Invasive Ca	107	0.4
Total	30,428	100.0

ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance
AGCUS: Atypical glandular cells of undetermined significance
SIL: Squamous intraepithelial lesion
Ca: Carcinoma

160명의 환자만이 자궁경부 확대경 조준하에서 조직생검 및 세포술집검사를 시행받았다. 이 가운데서 123명(76.9%)이 자궁경부염으로 진단되었으며, 18예(11.3%)가 콘딜롬, CIN-I이 10예(6.3%), CIN II가 5예(3.1%), CIN III가 4예(2.4%) 등이었다(Table 2). 자궁경부염으로 확인된 예에서는 세포도말에서 심한 염증세포의 침윤과 함께 핵의 크기가 중간세포핵의 2배 정도 커지거나, 핵막이 약간 주름진 세포들이 관찰되었다(Fig.

Table 2. Colposcopic biopsy result of ASCUS

Diagnosis	No.	%
Cervicitis	123	76.9
Condyloma	18	11.3
CIN I	10	6.3
CIN II	5	3.1
CIN III	4	2.4
Total	160	100.0

ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance

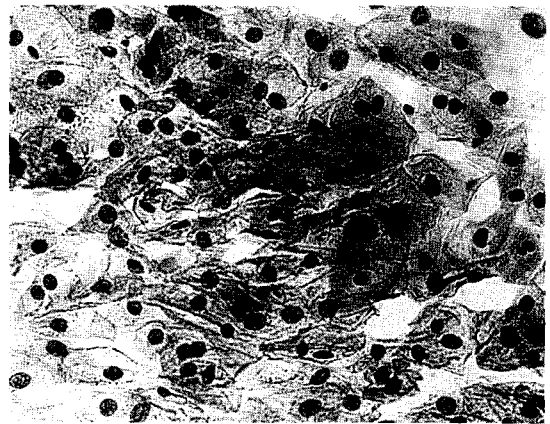


Fig. 2. A few cells having larger and more hyperchromatic nuclei than those of normal intermediated cells (Papanicolaou, ×200).

2). 조직검사에서는 편평상피의 미란, 경부 간질 내로 심한 염증세포의 침윤과 상피내로의 염증세포의 침습이 관찰되었다(Fig. 3). 이와 같이 대부분의 경우가 염증으로 인한 반응성 변화 및 미성숙화생(immature metaplasia)으로 확인되었다.

세포가 분명히 주름진 핵막, 핵질의 과염색성 등의 핵변화를 보이지 않아 HPV감염의 고전적인 세포학적 진단기준을 갖추지는 못하였으나 핵 주변의 공포화가 뚜렷했던 경우(Fig. 4), 많은 예가 편평콘딜롬 또는 침구콘딜롬으로 확인되었다(Fig. 5). 조직검사에서 SIL(squamous intraepithelial lesion)로 진단된 예가 23.1%, 이중 저등급 SIL이 17.6%, 고등급 SIL이 5.5%였다. SIL로 진



Fig. 3. Marked lymphoplasmocytic infiltration into cervical stroma and squamous epithelium(H&E, X 100).

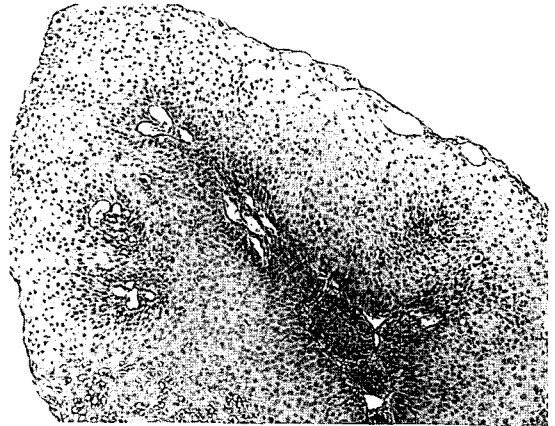


Fig. 5. Condyloma showing papillomatosis with koilocytosis(H&E, X 40).



Fig. 4. Mild koilocytosis(Papanicolaou, X 400).

단된 경우에는 핵의 과염색성 및 핵 크기의 증가는 관찰되나 진단적인 세포의 수가 매우 적은 경우도 포함되었다. 이런 경우 조직생검과 동시에 시행했던 세포솔질 검사에서 정상범주 및 양성 세포변화로 진단된 예가 108예(67.5%), 또 다시 ASCUS로 진단된 예가 36예(22.5%)였다.

이중 저등급 SIL로 진단된 예가 10예(6.3%), 고등급 SIL로 진단된 예가 5예(3.1%)로 세포솔질 검사로 반복검사 했을 때 ASCUS진단의 많은 부분이 반응성 변화로 확인되었다(Table 3).

Table 3. Brush cytology result of ASCUS

Diagnosis	No.	%
Normal	108	67.5
ASCUS	36	22.5
AGCUS	1	0.6
Low SIL	10	6.3
High SIL	5	3.1
Total	160	100.0

ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance
 AGCUS: Atypical glandular cells of undetermined significance
 SIL: Squamous intraepithelial lesion

고 찰

1941년부터 Papanicolaou에 의해 알려진 자궁경부세포진 검사는 자궁경부암의 조기진단을 위한 선별검사로서 널리 이용되어 왔으나, 1976년 Melamed 등이²⁾ 비정형 편평세포의 세포학적 개념을 소개한 이후 자궁경부세포진 검사에서 비정형 세포의 출현은 세포병리학자나 임상가들에게 많은 논란의 대상이 되어 왔다.

대부분의 세포병리학자들은 자궁경부 염증이나 상처에 의한 변화와 비정형세포들을 모두 포함하였던 종전의 Papanicolaou class II군을 염증

성 비정형성(inflammatory atypia), 편평세포 비정형성(squamous atypia), 자궁경관 비정형성(endocervical atypia)으로 나누었으며³⁾, 이중 편평세포 비정형성의 경우 HPV 및 CIN이 15.5%로 염증성 비정형성의 경우보다 많이 검출되었다¹³⁾. 1988년 National Cancer Institute Workshop에서 발표된 TBS에서는 비정형세포의 개념에서 염증이 의한 변화는 양성 세포변화(benign cellular changes)로 분류하고, 비정형 편평세포와 비정형 선세포로 나누어 비정형 세포에 관련된 용어를 표준화하고 비정형 세포의 세포학적 진단을 좀 더 구체화하였다¹⁾.

본 연구는 TBS에 따라 이형성이라고 진단하기에는 미흡한 핵의 크기 증가 및 Schneider 등이 제안한 콘딜롬의 비고전적 징후에 포함되는 경미한 공포세포화, 경미한 이상각화증, 이핵 또는 다핵, 투명한 세포질과 핵의 과염색성이 있는 경우를 ASCUS에 포함시켰다¹²⁾. 핵의 크기는 중간세포의 핵보다 2배 정도($75\sim 125\ \mu\text{m}^2$)로 커진 경우로 하였는데, 이에 비하여 이형성을 가진 세포의 핵은 중간세포의 3배($150\ \mu\text{m}^2$)이상의 크기를 가진다¹⁾. 이러한 기준으로 진단했을 때 ASCUS가 1.6%였는데 일반적으로 비정형 세포 진단의 빈도는 2~3%로 보고되고 있다¹⁴⁾. 이중 23%가 콘딜롬을 포함한 SIL로 진단되었는데 이 또한 이전의 연구결과(15~29%)와 유사한 소견이다^{4,7,14)}. 그러나 ASCUS로 진단된 예 중 고위험 요소를 가진 환자들이 자궁경부 확대경 검사를 받았을 확률이 높으므로 어느 정도의 편견요소는 있을 것으로 생각된다.

그러나 비정형적 편평상피세포를 가진 환자를 다시 세포학적 검사를 해야 할 지, 적극적으로 자궁경부 확대경검사를 할 지가 오래 전부터 논란의 대상이 되어 왔다¹⁾. 염증성 원인이 아니면 경미한 상피세포의 비정상성을 보여 ASCUS로 진단받은 환자에서 경미한 비정상성을 보이지 않는 환자에 비해 추적검사시 분명한 중양성 병변을 보일 위험이 5~10배 높으며²⁾, 자궁경부 세

포진 검사결과에서 비정형세포를 보인 환자에서 이형성 병변과 HPV의 감염빈도가 많다는 보고가 있어서 Andrews 등은 ASCUS를 분명한 비정상상으로 간주하였으며⁷⁾, Noumoff 등은 자궁경부 세포진검사에서 비정형 편평세포나 비정형 선세포가 나오면 자궁경부 확대경 및 조직생검을 해야한다고 제안하였다³⁾.

Melamed 등은 비정형적 도말을 가장 경미한 형태의 자궁경부상피내 병변으로 간주하였으며, 이런 환자에서 생검을 시행하였을 때 중등도 이형성이 5%, 중증 이형성이 3%, 상피내 암증이 2%에서 확인된다고 하였다²⁾. 조직학적으로 CIN으로 확진된 환자가 세포검사에서는 단지 비정형성만이 관찰되는 이유는 정확히 알 수 없지만 세포학적 선별검사를 철저하게 했다면 검체 채취 기술에 문제가 있을 것이다. ASCUS의 11.3%가 콘딜롬으로 확인되었는데 자궁경부 세포진검사서 HPV감염에서 보이는 고전적인 세포학적 기준만으로 진단할 때 그 민감도가 50% 이하이므로 비고전적인 세포학적 소견이 있는 경우 ASCUS로 진단하면서 HPV감염의 가능성을 시사하면 콘딜롬의 검출율을 높이는 데 도움이 되리라 생각한다¹²⁾.

ASCUS환자에서 CIN을 검출하기 위해 무조건 자궁경부 확대경이나 조직생검을 하는 것이 정당화되는 않는다. 실제로 ASCUS환자의 많은 수가 자궁경부염이 원인이기 때문에 소수의 CIN환자를 검출하기 위해 수많은 여성에게 정신적 충격을 주고 자궁경부 확대경 및 조직검사라는 값비싼 검사를 시행하는 것은 경제적으로 낭비이다¹⁾. 그러나 반복세포진사에서 비정형 세포가 검출되지 않는 경우도 많기 때문에 ASCUS 중 세포학적으로 비정형 세포의 수가 많거나 핵막의 불규칙성 또는 세포질의 공포화가 있어 저등급의 상피내 병변이 의심되는 경우에만해서 임상의로 하여금 자궁경부 확대경 및 조직생검을 하도록 병리의사의 권고가 필요하리라 생각된다.

TBS의 의미 중 세포학적 진단은 의학적 자문의 일종이므로 치료에 대한 제안을 하는 것이 필요하다. 따라서 ASCUS로 진단시에는 어떤 질환의 가능성을 의심해야 할지에 대한 임상적 고려를 제시하여, 반응성 변화의 가능성이 더 높은 경우는 추후 반복 세포학적 검사를 유도하고 종양성 변화가 높은 경우는 자궁경부 확대경하에 병변의 존재여부를 확인하고, 병변이 있다면 조직검사를 유도하여 치료의 효율성을 높일 수 있으리라 생각된다.

결 론

1991년 6월 1일부터 1992년 5월 31일까지 만 1년 동안에 제일병원 산부인과에서 자궁경부 세포진검사를 시행받은 30,428명의 환자를 TBS에 따라 분류하였을 때 ASCUS의 빈도는 498예(1.6%)였다. 이 중 160명의 환자가 자궁경부 확대경 조준하에서 세포술질검사 및 조직검사를 시행하여 76.9%는 자궁경부염으로 확인되었으며, 저등급 SIL이 17.6%, 고등급 SIL이 5.5%로 진단되었다. 세포술질검사서 이 중 67.5%가 정상으로 구분되었다. 따라서 ASCUS로 진단된 경우는 세포학적 재검을 시행하고 특히 종양성 변화가 의심되는 경우는 자궁경부 확대경하 세포술질검사 및 조직검사가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Miyazawa CK, O'Connor CD: Problems dealing with atypical cervical cytology. *Colposcopist* 23:1-4, 1991
2. Melamed MR, Flehinger BJ: Non-diagnostic squamous atypia in cervico-vaginal cytology as a risk factor for early neoplasia. *Acta Cytol* 20:108-110, 1976

3. Noumoff JS: Atypia in cervical cytology as a risk factor for intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 156:628-631, 1987
4. Davey DD, Nielsen ML, Rosenstock W, Kline TS: Terminology and specimen adequacy in cervicovaginal cytology. The college of American pathologists interlaboratory comparison program experience. *Arch Pathol Lab Med* 116:903-907, 1992
5. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 262:931-934, 1989
6. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda workshop. *Am J Surg Pathol* 16:914-916, 1992
7. Andrews S, Hernandez E, Miyazawa K: Paired Papanicolaou smears in the evaluation of atypical squamous cells. *Obstet Gynecol* 73:747-750, 1989
8. Sherman ME, Schiffman MH, Erozan YS, Wacholder S, Kurman RJ: The Bethesda system. A proposal for reporting abnormal cervical smears based on the reproducibility of cytopathologic diagnoses. *Arch Pathol Lab Med* 116:1155-1158, 1992
9. Herbst AL: Concerns regarding the Bethesda system. *Int J Gynecol Pathol* 10:326-328, 1991
10. Herbst AL: The Bethesda system for cervical/vaginal cytologic diagnoses: A note of caution. *Obstet Gynecol* 76:449-450, 1990
11. Bottles K, Reiter RC, Steiner AL, Zaleski S, Bedrosian CWM, Johnson SR: Problems encountered with the Bethesda system: The University of Iowa experience. *Obstet Gynecol* 78:410-414, 1991
12. Cecchini S, Confortini M, Bonardi L, Cipparone G, Galante L, Iossa S: "Nonclassic" cytologic signs of cervical condyloma. A case-control study. *Acta Cytol* 78:781-784, 1990
13. Cecchini S, Iossa A, Ciatto S, et al: Routine colposcopic survey of patients with squamous atypia. A method for identifying cases with false-negative smears. *Acta Cytol* 34:778-780, 1990
14. Davis GL, Hernandez E, Davis JL, Miyazawa K: Atypical squamous cells in Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 63:43-45, 1987